



NEISSERIA MENINGITIDIS SEROGRUPO B. ANÁLISIS FÁRMACO-ECONÓMICO DE LA VACUNA BEXSERO®

AUTORES.

- AGUILAR MORENO. G.J
- ALONSO AZNAR. M
- ANZUELA NIETO. C

TUTOR.

- MOYA PLATERO. L

ÍNDICE.

- 1.** Resumen/abstract.
- 2.** Introducción.
 - i.** Meningitis B
 - ii.** Epidemiología
 - iii.** Caracterización de las distintas cepas de *N. meningitidis*
 - iv.** Vacunas frente a *N. meningitidis* serogrupo B.
 - v.** Bexsero®
 - vi.** Desarrollo y cobertura de la vacuna.
 - vii.** Problemática en torno a la vacuna.
 - viii.** Vacuna no incluida en el calendario de vacunación.
 - ix.** Alarma social.
- 3.** Objetivos.
- 4.** Material y métodos.
- 5.** Resultados.
 - i.** Estudios del MATS
 - ii.** Estudios en Alemania
 - iii.** Estudios en Francia
 - iv.** Estudios en Países Bajos
 - v.** Estudios en Reino Unido
 - vi.** Estudios en España
 - vii.** Conclusiones en España.
- 6.** Conclusiones.
- 7.** Bibliografía.

1.-RESUMEN/ABSTRACT

La meningitis B es una grave enfermedad provocada por la bacteria *N. meningitidis* serogrupo B que se transmite de persona a persona mediante las secreciones respiratorias. Se puede ver afectada la nasofaringe o diseminarse y producir la muerte en un corto periodo de tiempo. Se estima que el 10% de la población mundial es portadora asintomática de la bacteria, pero tan solo el 1% progresa hacia la enfermedad invasora. La incidencia de meningitis se ha visto notablemente disminuida, en parte gracias a la vacuna conjugada para el serogrupo C. Desde el año 2013 se comercializa una nueva vacuna de cuatro componentes, Bexsero® y en este trabajo se ha querido analizar el coste-eficacia de la vacuna en España, los principales motivos para que ésta no sea financiada y la problemática creada por la alarma social y la falta de suministro en las oficinas de farmacia. Tras la revisión bibliográfica de estudios basados en diferentes países de la Unión Europea se ha llegado a las conclusiones de que los datos europeos no son extrapolables a España, ya que las cepas del meningococo españolas son más parecidas a las de América del Sur. Pero además, la alarma social creada no estaría justificada, ya que aún no hay evidencia de la eficacia de la inmunidad de grupo, pero sí que se garantiza la disponibilidad de vacunas necesarias para situaciones de alto riesgo o brotes.

Palabras clave: meningitis, bexsero, coste, eficacia, alarma, vacuna.

Meningitis B is a severe disease caused by N. meningitidis serogroup B, which is transmitted from person to person through respiratory secretions. It may affect only the nasopharynx or it can disseminate and cause the death in a short period of time. It is estimated that 10% of the world population is asymptomatic carrier of the bacterium, but only 1% progresses to the invasive disease. The incidence of meningitis has decreased thanks in part to the conjugate vaccine for serogroup C. Since 2013 a new four-component vaccine, Bexsero®, has been released and in this job we wanted to analyze the cost-effectiveness of the vaccine in Spain, the main reasons why it's not financed and the problems created by de social alarm and lack of provision to pharmacys. After de bibliographic review os studies based in different countries of the Erupean Union, it has been concluded that the European data are not extrapolable to Spains, since the Spanish meningococcus strains are more similar to the South America strains. In addition, the social alarm created would not be justified, as there is still no evidence of the effectiveness

of group immunity, but the availability of vaccines in high risk situations or outbreaks is guaranteed. **Keywords:** meningitis, bexero, cost, effectiveness, alarm, vaccine.

2.- INTRODUCCIÓN.

MENINGITIS B

La enfermedad meningocócica o meningitis B es una enfermedad bacteriana grave causada por el microorganismo *Neisseria meningitidis*, el meningococo (coco Gram negativo). La infección puede limitarse a la nasofaringe produciendo síntomas locales, o puede progresar a enfermedad invasora, produciendo un cuadro fulminante por afectación de las meninges. El riesgo de desarrollar la enfermedad es bajo y disminuye al aumentar la edad, pero hay factores de riesgo que pueden favorecer su desarrollo, como la asplenia funcional, la deficiencia de properdina o de los componentes terminales del complemento, el tabaquismo, una infección gripal previa o el hacinamiento. El meningococo se transmite de forma directa de persona a persona mediante secreciones respiratorias y tras un contacto prolongado. El periodo de incubación varía entre 2 y 10 días, aunque su transmisibilidad se mantiene mientras el microorganismo permanezca en la nasofaringe, lo que puede prolongarse hasta meses. Las manifestaciones clínicas son muy variadas, dependiendo de si únicamente se ve afectada la nasofaringe (síntomas locales) o si se ha diseminado: aparición repentina de fiebre, cefalea intensa, náuseas, vómitos, rigidez de nuca, fotofobia, postración súbita y shock.¹

El tratamiento de esta enfermedad es de carácter urgente, debido a la rápida progresión de ésta. Lo primero que se debe hacer es aislar al paciente y realizar pruebas bioquímicas del LCR para la determinación del agente causante, además del tratamiento empírico con antibióticos que alcancen concentraciones terapéuticas aceptables en LCR. Cuando ya se ha determinado que el agente causante es *N. meningitidis*, el tratamiento de elección es la Penicilina G durante 7 días. Como alternativa se puede utilizar Ceftriaxona, Cefotaxima o Cloranfenicol. Además, es recomendable realizar una profilaxis de los contactos del paciente, como pueden ser los familiares o el personal médico que haya estado en contacto directo con el paciente, como por ejemplo haber realizado una maniobra de reanimación. En este caso, el antibiótico recomendado en quimioprofilaxis es la Rifampicina (600 mg/12 horas durante 2 días).²

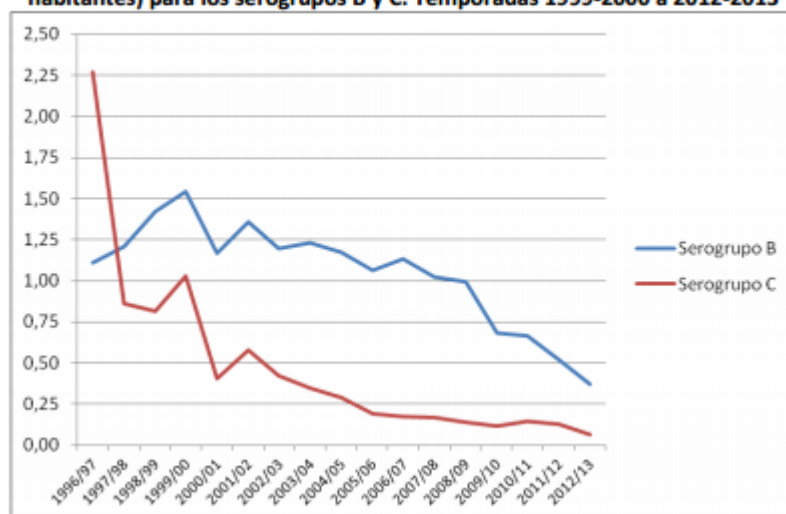
EPIDEMIOLOGÍA

Se estima una existencia de portadores asintomáticos en torno al 10% de la población mundial, de los cuales, el 5-11% son adultos y más del 25% adolescentes, pero menos del 1% de las personas infectadas progresan a enfermedad invasora. Los casos pueden aparecer de forma esporádica o en pequeñas agrupaciones. Las epidemias son especialmente importantes en el África Subsahariana, con incidencias de hasta 1.000 casos por 100.000 habitantes cada 5-10 años, mientras que en Europa y Norteamérica no se han producido epidemias desde los años 40, aunque en España, la enfermedad alcanzó proporciones epidémicas a finales de los 70-principios de los 80 con una incidencia de 17,87 casos por 100.000 habitantes³.

Pero pese a la baja incidencia de la enfermedad, cuando ésta se diagnostica, incluso tempranamente y con el tratamiento adecuado, del 5 al 10% de los pacientes fallece en las primeras 24-48 horas y produce daños cerebrales, sordera o discapacidad de aprendizaje en un 10-20% de los supervivientes⁴.

En España, todo caso de enfermedad meningocócica es de declaración obligatoria (EDO), existiendo registros desde el año 1901. El último análisis de la situación de la enfermedad en España se corresponde con la temporada 2012-2013, cuando se registró la tasa más baja de los últimos 13 años. Esto es debido en parte a la disminución de casos por el serogrupo C por la introducción de la vacuna conjugada en el año 2000 (en el siguiente punto se abordará la exposición de las diferentes cepas bacterianas). El número total de casos declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) durante la temporada 2012-2013 fue de 348, de los que se confirmaron 271, lo que se traduce en una incidencia de 0,59 por 100.000 habitantes, tanto del serogrupo B como del C. De estos casos, el 71,2% se debieron al serogrupo B⁵.

Figura 1. Enfermedad meningocócica. Evolución de las tasas de incidencia (casos por 100.000 habitantes) para los serogrupos B y C. Temporadas 1999-2000 a 2012-2013



Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología.

CARACTERIZACIÓN DE LAS DISTINTAS CEPAS DE *N. meningitidis*³

N. meningitidis es un diplococo Gram negativo aerobio. Dispone de una cápsula polisacárida de ácido siálico y, dependiendo de su composición, se distinguen los diferentes serogrupos de la bacteria. En el caso del serogrupo B, la cápsula está constituida por un polímero de α (2-8) ácido N-acetilneuramínico, lo que constituye su principal factor de virulencia, ya que protege a la bacteria de la fagocitosis y de la opsonización. Existen 13 serogrupos diferentes, pero los que se relacionan con enfermedad en humanos son los serogrupos A, B, C, W-135, X e Y. La clasificación del meningococo en serotipos y serosubtipos se realiza en función de la reactividad inmunológica de las proteínas de su membrana externa (PME): PorB (proteínas clase 2 o PorB2 y clase 3 o PorB3) y PorA (proteínas clase 1), y en inmunotipos (L1-L12) según la reactividad de los anticuerpos monoclonales a los lipopolisacáridos de dicha membrana.

VACUNAS FRENTE A *N. meningitidis* serogrupo B³

1. Vacunas capsulares → La cápsula polisacárida del meningococo B es poco inmunogénica y además es estructuralmente homóloga a algunas glicoproteínas humanas del tejido cerebral fetal, lo que podría desencadenar que la vacuna indujera la producción de anticuerpos que reaccionen también con antígenos propios del hospedador, produciendo un fenómeno de autoinmunidad. Se han intentado hacer algunas modificaciones en el polisacárido pero de momento no ha

sido eficaz en humanos, por lo que se ha abandonado la búsqueda de este tipo de vacunas.

2. Vacunas subcapsulares→ Tras la infección por *N. meningitidis* aparecen anticuerpos en el suero frente a las PME de la bacteria. En estas vacunas se incluyen PME preparadas a partir de la membrana bacteriana y un grupo de antígenos inmunogénicos que incluyen más de cuarenta proteínas, aunque el antígeno predominante es la PorA. El problema de estas vacunas es que producen respuestas inmunes frente a una PorA específica (hay más de 600 diferentes) que varía de unas cepas a otras, por lo que son de muy poca utilidad en áreas o países en los que la enfermedad está causada por un serogrupo B multiclonal. Además, se comprobó que la protección es muy escasa en los dos primeros años de vida, que es precisamente el rango de edad en el que la incidencia de la enfermedad es mayor.
3. Vacunas de proteínas obtenidas con técnicas de ADN recombinante:
 - Vacuna nonavalente→ Constituida por vesículas obtenidas por técnicas de ADN recombinante, en las que se insertan los genes que codifican las PME clase 1. Los últimos ensayos clínicos se están llevando a cabo con una vacuna que incluye nueve porA distintas y en breve darán comienzo los ensayos en humanos.
 - Vacuna fHbp (*factor H binding protein*)→ La fHbp es una molécula secretada por la mayoría de las cepas del meningococo B tras la colonización nasofaríngea que desencadena una respuesta humoral. Se ha clonado el gen que codifica para dicha proteína y, hasta la fecha, la vacuna ha demostrado que desencadena la producción de una potente respuesta de anticuerpos. Actualmente se está ensayando en niños, adolescente y adultos de Australia y España, con un aceptable perfil de seguridad.
 - Vacuna multiantigénica de cuatro componentes (4CMenB)→ Ésta es la vacuna que motiva este trabajo, ya que en el año 2013, la Comisión Europea autorizó su comercialización al laboratorio *Novartis Vaccines and Diagnostics* bajo el nombre de Bexsero®. La vacuna está indicada para la inmunización activa frente a la enfermedad invasora causada por el serogrupo B de *N. meningitidis* en personas de 2 meses de edad o mayores, aunque su utilización se realizará de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

BEXSERO®³

Como ya se ha citado anteriormente, esta vacuna consta de cuatro componentes. Tras años de investigación se aislaron tres proteínas que cumplían tres características fundamentales para poderse utilizar como vacuna: se expresan en la superficie bacteriana, la secuencia del gen se conserva entre distintas cepas e induce anticuerpos bactericidas en presencia del complemento humano. Estas proteínas son:

- fHbp de *N. meningitidis* serogrupo B obtenida mediante tecnología de ADN recombinante y fusionada con la proteína accesoria GNA2091 para aumentar su inmunogenicidad. La expresión de esta proteína es variable entre las cepas, pero alta en la mayoría de las cepas hipervirulentas.
- Antígeno de unión a la heparina (NHBA) de *N. meningitidis* serogrupo B obtenida mediante tecnología de ADN recombinante y fusionada con la proteína GNA1030 para potenciar la respuesta. Esta proteína la expresan alrededor del 60% de las cepas y su patogenicidad reside en la unión a la heparina en el torrente sanguíneo.
- Proteína de adhesión A (NadA) de *N. meningitidis* serogrupo B obtenida mediante ADN recombinante. El gen que codifica para esta proteína se encuentra en un 23-50% de las cepas estudiadas. Es la encargada de la adhesión a la nasofaringe y, por tanto, de la posterior invasión sistémica.

Estas tres proteínas están incluidas en la vacuna en una cantidad de 50 microgramos cada una y, además, 25 microgramos de una vesícula de PME de la cepa neozelandesa NZ 98/254, que contiene básicamente la porA, constituyendo así el cuarto componente de la vacuna 4CMenB (Bexsero®).

La posología es la siguiente según la ficha técnica del medicamento en la EMA: (refB)

Tabla 1. Resumen de posología

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre dosis primarias	Dosis de recuerdo
Lactantes de 2 a 5 meses de edad	Tres dosis de 0,5 ml cada una, la primera dosis administrada a los 2 meses de edad ^a	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12 y 15 meses ^{b, c}
Lactantes no vacunados de 6 a 11 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la primovacuna y la dosis de recuerdo ^c
Niños no vacunados de 12 a 23 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacuna y la dosis de recuerdo ^c
Niños de 2 a 10 años de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	No se ha establecido ^d
Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 1 mes	No se ha establecido ^d

DESARROLLO Y COBERTURA DE LA VACUNA⁶

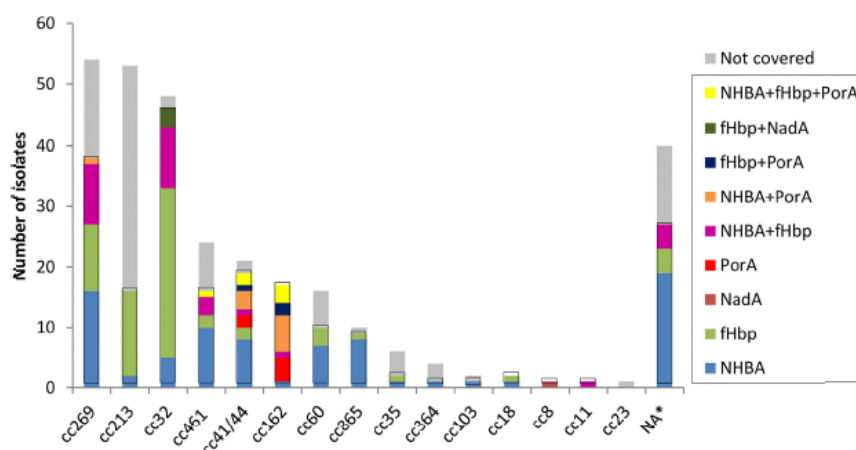
Para determinar el impacto de esta vacuna en diferentes regiones y países endémicos de meningitis B se desarrolló un nuevo método de tipificación, el método MATS: *Meningococcal Antigen Typing System* (Sistema de Tipificación del Antígeno Meningocócico). El MATS combina el genotipado convencional para la PorA con un ELISA especializado que determina la expresión o la reactividad cruzada de las proteínas fHbp, NadA y NHBA en cepas individuales. Aunque inicialmente el MATS se utilizó para cepas aisladas durante un brote epidemiológico en la temporada 2007-2008 en cinco países europeos, recientemente se ha aplicado en otras muchas colecciones de cepas, incluidas las españolas, concretamente en 300 cepas invasoras de *N. meningitidis* serogrupo B. Todas estas 300 cepas fueron sometidas a una tipificación multilocus de secuencias (MLST) y se sometieron las PorA a un genotipado mediante la secuenciación de las regiones variables (VRs) del gen *porA*, al igual que la región variable de FetA, comparando todo ello con bases de datos ya existentes. Los resultados arrojaron una gran variabilidad de cepas basándose en sus PME. En resumen, se estimó que, según los resultados del MATS, el 68,67% de las cepas aisladas serían cubiertas por la vacuna, pero más concretamente se comprobó que:

- El 51,33% de las cepas estarían cubiertas por una vacuna con un solo antígeno → 26,67% por el antígeno NHBA, 22,33% por el fHbp, 2% por PorA y 0,33% por NadA.
- El 15,33% estarían cubiertas por dos antígenos → 10% por NHBA + fHbp, 3,33% por NHBA + PorA, 1% por fHbp + PorA y 1% por fHbp + NadA.

- El 2% quedarían cubiertas por tres antígenos → NHBA + fHbp + PorA.
- Ninguna de las aisladas quedarían cubiertas por los cuatro antígenos que componen la vacuna.

Además, se comprobó que de los 300 complejos clonales (cc) estudiados, la cobertura de la vacuna dentro de los más prevalentes sería de un 70,37% para el cc269, 30,19% para el cc213 y 95,83% para el cc32.

Figura 2. Distribución de la predicción de los cc cubiertos por la vacuna.



PROBLEMÁTICA ENTORNO A LA VACUNA

La comercialización de la vacuna Bexsero® ha ocasionado la aparición de una serie de problemas y conflictos de carácter poblacional. Esta problemática se puede dividir en dos generales. Por un lado, la problemática ocasionada entorno a su no inclusión en el calendario de vacunación y, por lo tanto, la no financiación, y por otro a la ocasionada debido a una falta de suministro y de existencias en la oficina de farmacia debido a la alarma social.

VACUNA NO INCLUIDA EN EL CALENDARIO DE VACUNACIÓN

La incidencia de enfermedad meningocócica presenta una tendencia descendente en los últimos años. En el momento actual se desconoce la efectividad de la vacuna, la persistencia de los niveles protectores de anticuerpos a medio y largo plazo y su trascendencia en la práctica clínica. En cuanto a la seguridad, se ha observado una alta proporción de reacciones locales y fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en lactantes vacunados, sobre todo cuando se administra concomitantemente con otras vacunas del calendario y en ausencia de paracetamol profiláctico. No se dispone de información sobre la eficacia y seguridad

en inmunodeprimidos y otros grupos de población especialmente vulnerables. El procedimiento establecido por la Comisión de Salud Pública y el Sistema Nacional de Salud para evaluar la utilización de una vacuna en un programa poblacional, establece la necesidad de evaluar cinco criterios en tres pasos. El paso uno del procedimiento hace referencia a la carga de la enfermedad, por lo que, ante la situación de reducción paulatina de la morbilidad por meningococo B que se ha observado en los últimos años, se han evaluado otros aspectos para decidir sobre su financiación. Estos aspectos, comentados anteriormente, son el desconocimiento actual sobre la efectividad de la vacunación, el perfil de reactogenicidad en la infancia y la falta de información sobre su compatibilidad con otras vacunas utilizadas en el calendario de vacunación. Esta evaluación ha supuesto que en la actualidad no se recomiende la vacunación sistemática en un programa poblacional, aunque sí está indicada para determinados grupos poblacionales de alto riesgo de enfermedad meningocócica invasora y algunas situaciones especiales.

ALARMA SOCIAL.

Desde que se aprobó la comercialización de Bexsero® en 2013, los padres han reclamado la vacunación para sus hijos de forma insistente. Una demanda que ha hecho que desde que esta vacuna está disponible para su dispensación en las oficinas de farmacia, el desabastecimiento haya sido la noticia habitual ya que solo llega a las oficinas de farmacia en contadas unidades, lo que ha provocado la existencia de listas de espera para su obtención. La alarma creada en los padres actualmente, por la promoción individual de la vacunación, es injustificada teniendo en cuenta la situación epidemiológica de descenso de meningitis por serogrupo B existente en estos momentos. Igualmente, se da el caso, tal y como el mismo documento recoge, que desde que la vacuna está disponible en las oficinas de farmacia, la Asociación Española de Pediatría “ha estado recomendando la vacunación general de todos los niños con la vacuna Bexsero®, abonada íntegramente por los padres”. De este modo, los pediatras, tanto en el sistema público como privado, promueven la vacunación de la población infantil. No obstante, se señala que la situación epidemiológica actual indica que el riesgo de adquisición de enfermedad meningocócica es muy bajo. Desde Salud Pública se está atento a cualquier posible cambio mediante una vigilancia epidemiológica continua.

3.- OBJETIVOS

Este trabajo se desarrolla en base un estudio exhaustivo de la vacuna Bexsero® y su uso en la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria. meningitidis* serogrupo B. El objetivo principal es el estudio y análisis del coste-eficacia de la vacuna en España. Asimismo, identificaremos los principales motivos de su no financiación y no inclusión en el calendario de vacunación por el Ministerio de Sanidad, identificando las ventajas e inconvenientes que ello conlleva y valorando el gasto que supone esta vacuna para el Servicio Nacional de Salud. Por último, analizaremos la problemática actual entorno a la vacuna en España, debida a la falta de suministro en oficinas de farmacia y a la alarma social generada entre la población. Con todo ello podremos intentar concluir si Bexsero® es realmente una vacuna eficaz frente a la enfermedad meningocócica invasiva y si su financiación sería rentable para el Sistema Nacional de Salud.

4.-MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda de revisiones bibliográficas así como de estudios científicos. En primer lugar hemos llevado a cabo la búsqueda de artículos de investigación y estudios epidemiológicos a través de *Pubmed*, usando palabras clave en inglés como “*Bexsero cost effectiveness*”, “*Incidence of meningitis b*”, “*Introduction of Bexsero*”, “*Meningococcal disease*”. Asimismo, hemos utilizado la página del Instituto Nacional de Estadística (INE), con el fin de recopilar estudios estadísticos acerca de la distribución de la enfermedad y la efectividad y abastecimiento de la vacuna Bexero®. Para obtener artículos e informes más concretos y detallados sobre la situación actual en España, también recurrimos a la página oficial de la AEP (Asociación Española de Pediatría) y de la AEMPS. En cuanto a los criterios de inclusión, hemos seleccionado aquellos artículos relacionados con el tema a tratar, incluidos en algunos casos como bibliografía de otros artículos que se consideraron relevantes, posteriores al año 2013 (año en el que se autorizó la vacuna), geográficamente limitados a Europa y España y redactados en inglés o español. Igualmente hemos incluido aquellos artículos en revistas de acceso libre. Todos los informes incluidos debían tener acceso al texto completo. Una vez seleccionados todos aquellos artículos de interés que cumplieran los criterios de inclusión, se llevó a cabo un análisis detallado y crítico de los mismos.

5.- RESULTADOS

Los datos mostrados previamente tenemos que tenerlos en cuenta para los resultados de los estudios que se mostrarán a continuación. Los estudios con los que hemos basado nuestros resultados son de diferentes países de la Unión Europea, donde la vacuna Bexsero® se encuentra comercializada en la actualidad, en algunos de estos países esta vacuna ya ha sido financiada por sus sistemas sanitarios, en otros, la cobertura de la demanda de esta vacuna ha sido reducida. Los resultados que incluimos mostrarán datos de carácter farmacoeconómico, tales como ensayos de coste-efectividad realizados en diferentes países de la Unión Europea, así como estudios coste- utilidad de esta vacuna.

También aclarar que todavía no existen datos ni ensayos en esta vacuna a largo plazo de forma que los cálculos de los estudios se han realizado de acuerdo a esto, adaptando la vacunación con un dosis de refuerzo. Tampoco se conoce si la vacuna previene el ser portador de la enfermedad, dato que también influye en la evaluación de la inmunidad colectiva.

ESTUDIOS DEL MATS⁶.

El Meningococcal Antygen Typing System (MATS) combina un genotipado para la PorA con un Enzyme-Linked ImmunoSorbent assay (ELISA) que determina la expresión y la reactividad cruzada o la potencia relativa (PR) de fHbp, NadA y NHBA en cepas individuales. En este estudio se muestra la caracterización y la cobertura estimada de las cepas aisladas en España en comparación con otros países europeos. Este estudio se basa en el análisis de las 300 muestras aisladas remitidas por el laboratorio de referencia nacional.

De los genes estudiados se determinó que la cobertura en España sería de 68,67% con un CI95% (47,75-84,59).

Este resultado de cobertura tan bajo con respecto a Europa (UK 73% de cobertura, Francia 85%, Alemania 83%, noruega 85%, Italia 87%, Grecia 89%), se debe a que no tenemos las mismas cepas que en el resto de Europa, de hecho en algunos de los péptidos específicos de cobertura de Bexsero® tenemos un 3% de prevalencia comparados con los 40% de media europea.

Diversos estudios han certificado que esta diferencia es debido a que nuestras cepas se parecen más a las sudamericanas que a las europeas, aunque en los últimos años se ha

producido una evolución hacia estas cepas europeas. Estos datos parecen alarmantes, pero también tenemos que tener en cuenta que la vacuna tiene un efecto sinérgico entre sus antígenos y que experimentalmente se ha comprobado que la cobertura en España es ligeramente mayor a la caracterizada mediante este método.

ESTUDIOS EN ALEMANIA.⁷

En Alemania la vacuna bexsero® se encuentra recomendada para las persona con un riesgo alto de contraer la enfermedad meningococica, pero no para la vacunación universal, los resultados de este estudio se basaron en modelos de coste eficiencia y coste- utilidad. En un primer momento se tuvieron en cuenta los datos usando solo una cohorte de nacimientos, es decir, que se aplicaría solo a las personas nacidas en ese año.

Todos los datos de estas encuestas de tipo monetario, están estimadas según el nivel de vida y renta del país del estudio, no son extrapolables directamente a España u otro país.

Table 2
Epidemiological impact and cost-effectiveness of Bexsero vaccination against MenB disease in Germany assuming direct vaccine protection only, estimated using a cohort model.

Scenario description	Undiscounted							Costs/benefits discounted at 3.0%
	Cohorts included	Cases averted (%)	Cases with sequelae averted	Deaths averted	Life Years Saved	QALYs gained	Net cost of vaccination (€M)	Cost(€)/QALY gained (€96.96/dose)
2, 3, 4 and 12 months	1	34(15)	4	3	239	235	191.1 ^a	2,015,300
2, 3, 4 and 12 months with 2 dose catch-up in 1-4 years	5	63(7)	7	5	425	420	364.1	2,154,800
2, 3, 4 and 12 months with 2 dose catch-up in 1-17 years	18	145(6)	16	10	715	726	971.2	3,228,000
2, 4, 6 and 12 months	1	32(14)	4	3	231	227	191.0	2,089,700
2, 4, 6 and 12 months with 2 dose catch-up in 1-17 years	18	143(6)	16	10	707	718	971.2	3,264,500
6, 8, 12 months	1	25(11)	3	2	186	182	143.1	1,963,100
6, 8, 12 months with 2 dose catch-up in 1-17 years	18	137(5)	15	9	662	673	923.3	3,309,900

^a For a single birth cohort, without vaccination against MenB the cost of treating and caring for the estimated 224 cases that would occur over the lifetime of the cohort is €5.1 M; vaccinating the birth cohort would cost an estimated €191.9 M and would result in an estimated €873,500 in healthcare savings.

Considerando solo estos datos se llego a la cifra de que habría que vacunar a 12668 niños para prevenir solo 1 caso, eso sin tener en cuenta los datos de inmunidad de grupo.

Teniendo en cuenta factores como la protección contra ser portador y el diferente precio que pudiese negociar el sistema sanitario alemán con la farmacéutica se elaboro otra tabla teniendo en cuenta estos datos. (tabla 3).

La conclusión de este estudio teniendo los datos de coste eficiencia fue que la vacunación universal con bexsero® previene muy pocos casos al año teniendo en cuenta que no hay estudios que avalen la protección contra ser portador de la enfermedad y que aun incrementando en numero de prevención de casos significativamente. La mayoría de los escenarios superó considerablemente la voluntad económica comúnmente utilizada para

financiarla, sin embargo, también hay que tener en cuenta que el coste no es un requerimiento central a la hora de hacer decisiones sobre vacunación en programas de salud.

Table 3
Epidemiological impact and cost-effectiveness of Bexsero vaccination against MenB disease in Germany allowing for herd effects, estimated using a dynamic transmission model.

Scenario description	Undiscounted						Costs/benefits discounted at 3.0%			
	Cases averted (%)	Cases with sequelae averted	Deaths averted	Life Years Saved	QALYs gained	Net cost of vaccination (€M)	Cost (€)/QALY gained (€96.96/dose)	Cost (€)/QALY gained (€60/dose)	Cost (€)/QALY gained (€30/dose)	Cost (€)/QALY gained (€0/dose)
<i>Assuming 30% vaccine efficacy against carriage</i>										
2, 3, 4 and 12 months	5094 (22)	557	450	20,363	23,176	18,713.8	1,391,300	918,300	534,400	150,500
2, 3, 4 and 12 months with 2 dose catch-up in 1–4 years	5192 (23)	568	458	20,856	23,739	18,877.7	1,369,600	903,500	525,100	146,800
2, 3, 4 and 12 months with 2 dose catch-up in 1–17 years	5720 (25)	627	499	23,059	26,302	19,398.6	1,257,200	827,400	478,500	129,500
2, 4, 6 and 12 months	4967 (22)	543	439	19,851	22,590	18,716.2	1,429,400	943,500	549,100	154,700
2, 4, 6 and 12 months with 2 dose catch-up in 1–17 years	5598 (25)	613	489	22,577	25,750	19,400.9	1,283,000	844,300	488,300	132,300
6, 8, 12 months	4214 (19)	460	377	16,810	19,112	14,029.0	1,280,900	845,400	491,800	138,300
6, 8, 12 months and 12 years	10,308 (45)	1134	859	32,918	38,200	20,756.6	998,900	652,600	371,600	90,500
12 years	7455 (33)	822	602	20,959	24,636	6704.9	540,800	345,500	187,000	28,500
12 years with 2 dose catch-up in 13–17 years	7790 (34)	859	630	22,526	26,431	6902.3	520,100	332,300	179,800	27,300
<i>Assuming 60% vaccine efficacy against carriage</i>										
2, 3, 4 and 12 months	6318 (28)	692	554	24,512	27,963	18,692.9	1,160,100	765,400	445,100	124,700
2, 3, 4 and 12 months with 2 dose catch-up in 1–17 years	7386 (33)	810	639	28,987	33,158	19,368.4	982,600	646,200	373,200	100,200
2, 4, 6 and 12 months	6197 (27)	678	544	24,020	27,401	18,695.2	1,185,900	782,500	455,000	127,600
6, 8, 12 months	5494 (24)	601	485	21,132	24,102	14,007.2	1,022,200	674,300	391,800	109,400
6, 8, 12 months and 12 years	14,267 (63)	1568	1197	44,277	51,483	20,692.9	744,300	485,800	275,900	66,100
12 years	11,964 (53)	1317	990	33,825	39,649	6633.7	337,600	214,900	115,400	15,800
12 years with 2 dose catch-up in 13–17 years	12,554 (55)	1382	1041	36,536	42,750	6825.9	322,800	205,400	110,200	15,000

H. Christensen et al. / Vaccine xxx (2016) xxx–xxx

ESTUDIOS EN FRANCIA.⁸

Siguiendo con la estructura del estudio alemán, el estudio francés utiliza parámetros similares para llevar a cabo un estudio acerca del coste efectividad del Bexsero® en su país, curiosamente Francia tiene una de las tasas más bajas a pesar de su gran población, con menos casos por año que incluso España⁶. Así que realizaron unos estudios teniendo en cuenta la evidencia actual, que no especifica claramente si la inmunidad de grupo es lo suficientemente fuerte debido a que los datos acerca de los portadores y la vacuna no han sido aclarados.

La tabla 3 muestra el coste efectividad a distintas posologías, teniendo en cuenta los datos de inmunidad colectiva a un precio por dosis de 40€. Incluso con esta rebaja en el precio de la vacuna, no logra ser coste efectiva por debajo del umbral de los 90000€ de QALY que se habían marcado como umbral.

Para poder cumplirse los datos de coste eficiencia determinaron que la dosis tendría que bajar hasta los 20€ por dosis. Aunque estos datos no son extrapolables a España por los

Table 3

Cost-effectiveness of Bexsero® vaccination against serogroup B IMD assuming herd immunity (base-case scenario).

Vaccination strategies	Annual cases α (% reduction from reference)	Annual deaths α	Discounted cost related to disease (€millions)	Discounted cost of vaccination (€millions)	Total discounted cost (€millions)	QALYs	QALY gained	Discounted cost per QALY gained (€)
Reference (no vaccination)	524	50	582.70		582.70	2,006,263,552	-	-
Routine								
3, 5, 6+13 months(A-hi)	362(-31%)	35	384.63	3940.72	4325.35	2,006,280,448	16,896	222,641
13, 15+27 months (B-hi)	391(-25%)	38	425.44	3494.65	3920.09	2,006,277,120	13,568	246,648
15 years (C-hi)	398(-24%)	39	468.75	1580.32	2049.07	2,006,274,432	10,880	135,902
Routine + booster + catch-up								
3, 5, 6+13 months+ booster at 15 years+ catch-up at 15 years during 15 years (D-hi)	259(-51%)	25	292.37	5137.56	5429.93	2,006,289,280	25,728	188,511
13, 15+27 months+ booster at 15 years+ catch-up at 15 years during 15 years (E-hi)	283(-46%)	28	327.18	4780.13	5107.31	2,006,286,464	22,912	197,493

When all cohorts vaccinated.

costes de la vida en Francia, es un país donde esta vacuna tiene un 85% de cobertura según el MATS, y donde la vacuna sería más eficaz a priori que en nuestro país.

Según este estudio llevado a cabo se consideró la vacunación rutinaria no recomendada, sin embargo y al igual que en otros países se recomienda el uso local en caso de outbreaks o comunidades que viven en hacinamiento y condiciones salubres deficientes.

ESTUDIOS EN PAÍSES BAJOS.⁹

Es un estudio de coste efectividad. En este estudio se tomó una cohorte de nacimientos. Con una posología de vacunación (2,3,4 + 11 meses) se determinó que el precio de la vacuna debería de ser de aproximadamente 10€ para poder ser coste efectiva por debajo del umbral de 50000€ por QALY que se habían marcado.

ESTUDIOS EN REINO UNIDO.^{11,12}

Reino Unido es el único país de Europa que ha añadido el Bexsero® al calendario de vacunas, y tiene estudios contradictorios.

El estudio que recomendó la introducción del Bexsero®¹⁵ en Reino Unido, fue rebatido por el comité de vacunación e inmunización y cuestionaron el coste efectividad de la medida, este comité fue cuestionado por políticos, clínicos y académicos, y dieron marcha atrás.

Un estudio más reciente¹¹ ha concluido con sus resultados que la vacunación con Bexsero® no es coste eficiente a menos que se reduzca hasta <20% del valor actual el

precio de la vacuna, también expone que en el ensayo que se realizó para su aprobación no se tuvieron en cuenta datos como los portadores vacunados y la inmunidad colectiva.

Estudios similares han tenido lugar en otros países como Italia¹⁰, o República checa.

ESTUDIOS EN ESPAÑA.

Aparte del estudio del MATS realizado con las cepas en nuestro país, tenemos el estudio económico llevado por el ministerio de Sanidad³.

Los resultados realizados en el laboratorio de referencia de meningococos (Laboratorio de Neisseria, CNM, ISCIII) mediante la aplicación de MATS indican que el 68,7% (IC95%: 48,0% - 85,3%) de las cepas analizadas estarían potencialmente cubiertas por 4CMenB. Estos datos permiten concluir una cobertura potencial extrapolable a la población de meningococos de serogrupo B asociados a enfermedad invasora en España en el periodo estudiado.

Se estima que con la vacunación sistemática podrían prevenirse 631 casos en menores de 5 años de edad y 4.784,3 años de vida perdidos ajustados por discapacidad en los próximos cinco años. En caso de su introducción en el calendario de vacunación, la disponibilidad continuada de la técnica MATS, que precisa de aislamientos bacterianos viables, sería imprescindible para poder definir los fallos de vacunación y, por tanto, la efectividad de la vacuna.

LAS CONCLUSIONES EN ESPAÑA³

La Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones reconoce el importante avance que supone disponer de una vacuna frente a la enfermedad meningocócica por serogrupo B y la ventaja que en términos de salud pública podría suponer su utilización en un programa poblacional si así se considerara. El procedimiento establecido por esta Ponencia y aprobado por la Comisión de Salud Pública y el pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, indica la necesidad de evaluar cinco criterios en tres pasos. En la situación epidemiológica actual recogida en este informe, y siempre que no se observe un incremento continuado en la incidencia de la enfermedad meningocócica por serogrupo B, tras haber evaluado el Paso 1 del procedimiento quedan por resolver importantes cuestiones antes de continuar la evaluación de los pasos siguientes. Por tanto, no se considera justificada su inclusión en el calendario sistemático de vacunaciones. Se recomienda proseguir con la evaluación en cuanto se comience a disponer de la siguiente información: 1. Datos de protección clínica en regiones

geográficas o países de nuestro entorno 2. Disponer de un sistema centralizado de seguimiento por laboratorio que permita conocer la efectividad de vacunación y, por tanto, de los fallos de vacunación, así como el seguimiento de la evolución de las poblaciones meningocócicas 3. Datos de compatibilidad con las vacunas antimeningocócicas conjugadas y con las antineumocócicas de amplio espectro, a menos que se decidiera, en su caso, la administración no concomitante con las vacunas de uso rutinario

6.-CONCLUSIONES

Según los estudios revisados y los resultados obtenidos a partir de ellos, podríamos sacar las siguientes conclusiones:

- En algunas de las cepas de Meningococo se ha visto que son más similares a cepas procedentes de Sudamérica que a las europeas y por eso no quedan cubiertas con los genotipos de las cepas incluidas en Bexsero®, de esta forma la cobertura de la vacuna en España es menor que en el resto de Europa .
- La alarma creada actualmente, por la promoción individual de la vacunación asociada al desabastecimiento en farmacias, es injustificada teniendo en cuenta la situación epidemiológica de descenso de EMI por serogrupo B existente en estos momentos.
- No queda totalmente demostrado que la vacunación universal con Bexsero® prevenga un número significativo de casos al año teniendo en cuenta que no hay evidencia actual de estudios que avalen la inmunidad de grupo de la vacuna frente a la enfermedad.
- Los datos económicos obtenidos no justifican su inclusión en el calendario sistemático de vacunaciones, aún siendo efectiva contra la enfermedad. Si se recomienda en situaciones de especial riesgo para adquirir la enfermedad meningocócica invasora, tras la correspondiente evaluación individual por el clínico.
- Se garantiza la disponibilidad de las dosis de vacuna necesarias para su utilización en las personas y situaciones de alto riesgo, tal y como se recomienda desde el CISNS.

- El coste efectividad no es el único factor a la hora de considerar la inclusión de Bexsero® en el calendario de vacunas, de forma que es necesario evaluarlos en conjunto.
- En caso de brote, u otras situaciones específicas, las autoridades sanitarias adoptarán las medidas de salud pública necesarias, lo que puede incluir la vacunación.

7.-BIBLIOGRAFÍA

1. Sáenz Herrera C. Patogénesis de *Neisseria meningitidis* [Internet]. 2005 [citado 21 diciembre 2016]. Disponible en:
http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85462005000200004
2. Laca H. Tratamiento antibiotico de la meningitis bacteriana [Internet]. Infecto.edu.uy. [citado 16 enero 2017]. Disponible en:
<http://www.infecto.edu.uy/terapeutica/guiaatb/mening.html>
3. Limia Sánchez A, Navarro Alonso J, Vázquez Moreno J, Cano Portero R, Salmerón García F, Andreu Román M. Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública [Internet]. 2015 [citado 21 diciembre 2016]. Disponible en:
<https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB.pdf>
4. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Meningitis meningocócica. 2015 [citado 21 diciembre 2016]. Disponible en:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/es/>
5. Garrido Estepa M, Maguiña Guzmán M, Cano Portero R. Enfermedad meningocócica en España. Análisis de la temporada 2012-2013 [Internet]. 2014 [citado 21 diciembre 2016]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/MNG_informe_2012-2013_confirmados.pdf
6. Abad R, Medina V, Stella M, Boccadifuoco G, Comanducci M, Bambini S et al. Predicted Strain Coverage of a New Meningococcal Multicomponent Vaccine

(4CMenB) in Spain: Analysis of the Differences with Other European Countries. PLOS ONE. 2016;11(3):e0150721.

7. Christensen H, Irving T, Koch J. Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero® to reduce meningococcal group B disease in Germany. 2017.

8. Lecocq HParent du Châtelet I. Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France. 2017.

9. Pouwels KHak E. Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2013;9(5):1129-1138.

10. Gasparini R, Landa P, Amicizia D. Vaccinating Italian infants with a new multicomponent vaccine (Bexsero®) against meningococcal B disease: A cost-effectiveness analysis. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2016;12(8):2148-2161.

11. Christensen HTrotter C. Modelling the cost-effectiveness of catch-up 'MenB' (Bexsero) vaccination in England. 2017.

12. Christensen HTrotter C. Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: modelling study [Internet]. 2017 [cited 12 January 2017]. Available from: <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g5725>

13. Marshall H e. Control of invasive meningococcal disease: is it achievable? - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2017 [cited 11 January 2017]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126001>

14. Moreno-Pérez D, Álvarez García F, Arístegui Fernández J. Vacunación frente al meningococo B. Posicionamiento del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría [Internet]. 2017 [cited 14 January 2017]. Available from: <http://www.analesdepediatria.org/es/vacunacion-frente-al-meningococo-b-/articulo/S1695403314004287/>

15. JCVI, (2017). JCVI interim position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK.

p.https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224896/JCVI_interim_statement_on_meningococcal_B_vaccination_for_web.pdf.